

융모막 융모 샘플링 1,058예에 대한 임상 및 세포유전학 연구: 21년 (1984-2004년)간의 경험

* , † , ‡
* *†, ‡ * *

Chorionic Villus Sampling: Clinical and Cytogenetic Study of the First 1,058 Cases in YUMC from 1984 to 2004 years

Eun Suk Yang, M.D.*, Young Ho Yang, M.D.*†‡, Yong Won Park, M.D.*,
Sei Kwang Kim, M.D.*

*Department of Obstetrics and Gynecology, †Division of Prenatal Genetic Clinic,
‡Genetic Laboratory, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Objective: This study was performed to evaluate the feasibility, accuracy and safety of Chorionic Villus Sampling (CVS).

Methods: We analyzed the outcome of 1,058 cases of CVS performed for prenatal genetic diagnosis between 7 and 12 weeks of gestation in the outpatient prenatal genetic clinic in Yonsei University Medical Center (1,030 cases by trans-cervical method and 28 cases by trans-abdominal). Fetal Karyotyping was obtained by direct or indirect culture methods using Gimsa and Gimsa-Banding.

Results: Advanced maternal age was the most common indication for CVS (34.7%). The overall sampling success rate was 98% (1040/1,058), representing 92.5% in 7 to 8 weeks, 98.0% in 9 to 10 weeks, and 98.9% in 11 to 12 weeks of gestation. The majority of cases (94.6%) required one or two aspirations. Cytogenetic analysis routinely included direct overnight and long-term culture methods, which revealed 27 chromosomal abnormalities (2.6%). Of 1,040 cases in which CVS were successful, 989 delivered normal baby, 23 resulted in fetal loss, 25 had therapeutic termination (24 with chromosome abnormalities and 1 with normal chromosome with huge myoma), and 3 with chromosome abnormalities were loss to follow up. The overall fetal loss rate was 2.2% (23/1,058). No congenital anomalies were found to be related to CVS in these series.

Conclusion: When performed by experienced operators and cytogeneticists beyond 9 weeks of gestation, CVS is a feasible, accurate and safe method for prenatal genetic diagnosis capable of replacing genetic amniocentesis.

Key Words: Chorionic villus sampling, Prenatal genetic diagnosis, Fetal loss, Congenital anomaly

서 론

융모막 융모 샘플링은 임신초기에 빠른 산전진단방법으로 특히 유전적으로 고위험군에 있는 여성에게서 널리 사용된다. 임신초기에 태아 상태를 평가하는 것은 산

모에 있어서 신체적, 정신적으로 스트레스를 줄이고 좀더 안전한 시기에 임신을 종료할 수 있도록 해 준다.¹⁻³ 이러한 장점으로 융모막 융모 샘플링은 차차 산전유전진단의 방법으로서 양수검사를 대신하는 것이 되고 있다. 현재까지의 소수의 환자들을 대상으로 한 많은 보고들에서 융모막 융모 샘플링의 안전성과 실용성, 신뢰성에 대하여 여러 유의한 정보들을 제공하였다.⁴⁻⁷ 최근 Firth 등⁸은 융모막 융모 샘플링과 사지기형의 명백한

: 2005. 3. 3.

E-mail: ob@yumc.yonsei.ac.kr

관계에 대하여 보고한바 있다. 따라서 본 연구에서는 한 단독 기관에서 21년간 (1984-2004) 시행한 1,058예의 용모막 용모 샘플링을 대상으로 1) 용모막 용모 샘플링의 채취과정 혹은 염색체분석법 (직접 혹은 간접배양법)과 관련된 실패결과율을 2) 태아 핵형의 이상률 및 정확성 3) 태아 손실율과 용모막 용모 샘플링에 관련된 선천적기형의 유무 등을 체계적으로 조사, 분석하여 용모막 용모 샘플링의 효용성을 보고자 본 연구를 시도하였으며 유용한 결과를 얻었기에 이에 보고하고자 한다.

연구 대상 및 방법

1984년부터 2004년까지 연세대학교 의과대학 산부인과에서 산전유전진단을 받은 1,058명을 대상으로 하여 유전 상담을 하였으며, 각 용모막 용모 샘플링 후보자로부터 고지에 의한 동의를 얻어 시술하였다. 모든 대상자들은 Rh양성이었으며 산전 초음파로 임신 주수 및 태아 심음과 태반의 위치를 확인하였으며, 대부분의 경우 (1,030 case)에서 초음파 유도하 자궁경부를 통한 방법 (trans cervical approach)을 시행하였으며, 28예에서 초음파 유도하 복벽을 통한 방법 (trans abdominal approach)을 시행하였다.

1. 샘플링 방법

1) 자궁경부를 통한 용모막 용모샘플링

초음파 유도하 자궁경부를 통한 방법에서는 초음파 유도하에 플라스틱 echogenic카테터^{7,9}를 자궁경부를 통하여 넣어 카테터 선단이 chorion frondosum에 도달하도록 밀어넣은 뒤 카테터 속에 들어있는 obturator를 빼고 배양액이 든 20 mL 주사기를 카테터에 부착한 후 약 5-10 mL 정도를 흡입하여 용모막을 채취한다. 5 mg 미만으로 채취되었을 때는 반복 채취를 하게 되지만 채취 횟수가 한 예당 총 4회가 넘지는 않도록 하였다.

2) 복벽을 통한 용모막 용모 샘플링

초음파 유도하 20 gauge 척추바늘을 복벽을 통하여

태반으로 삽입하여 채취하였다. 바늘의 끝이 태반 내에서 보이게 되면 stylet를 빼고 2 mL의 배양액이 든 20 mL 주사기로 흡입하여 채취하였다. 채취된 용모가 부적당할 때에는 같은 방법으로 바늘을 새것으로 교환하여 시행하였다.⁷

채취된 용모조직은 reference standard에 따라 육안으로 그 양을 측정하였다. 채취된 용모는 세포유전학검 사실로 보내졌다. 도립현미경하에 모체세포 (maternal decidua)를 제거하고 순수한 용모막용모만을 선별하여 이를 채취하였다. 이를 이용해 염색체 분석을 하였다. 염색체 분석은 modified Simoni's overnight method와 culture method로 하였다.

2. 염색체 분석

1) 직접 분석법 (direct and/or overnight method)

채취된 순수한 용모를 MEM (minimum essential medium)과 20% fetal bovine serum이 들어 있는 60 mm petri-dish에 넣고 37°C CO₂ 배양기에서 24시간 overnight 시켰으며, 수확하기 전에 0.04 µg/mL의 colcemid를 넣고, 배양기에 둔 후 배양액을 제거하고 고정액 (methanol: acetic acid=3:1) 2 mL를 넣어 10 분간 상온에 둔 후 60% acetic acid를 0.5 mL 넣어 cell dissociation 시켰다. Warming plate에 slide를 올려놓고, cell suspension을 떨어뜨려 염색체 표본을 제작하였고, 이를 공기건조 시킨 후 Giemsa 염색 및 GTG Banding으로 염색체 핵형을 분석하였다.⁷

2) 장기배양법 (long-term culture method)

분리시킨 용모조직을 배양액이 들어있는 Petri-dish에 넣고 소독한 가위로 잘게 자른 다음 0.2 cc 배양액을 넣어 세포부유액을 만든 다음 50 cc 조직배양 플라스크 표면에 분산시켜 5 cc의 배양액을 넣고 37°C incubator에서 24시간 지난 후 95% 습도가 유지되는 37°C CO₂ incubator에서 배양액을 3-4일마다 갈아주며 배양하면서 충분한 mitosis가 관찰되면 colcemid를 넣고 37°C CO₂ 배양기에 2시간 동안 둔다. 배양액을 완전히 제거

하고 0.25% Trypsin 용액으로 세포를 유리시킨 후 900 rpm 에서 8분 동안 원심분리하여 상등액을 제거하고 0.075 mol KCl 용액을 넣고 37°C incubator에 20분간 둔다. 다시 원심분리후 상등액을 제거하고 고정액을 넣고 세포 부유액을 만들어 슬라이드 위에 떨어뜨려 공기 건조시킨 후 Giemsa 염색 및 G-banding으로 염색체핵형을 분석하였다.

염색체이상은 직접 염색체 분석이나 세포 배양법에서 적어도 2개 이상 염색체 이상이 발견시에 규정하였다.⁷

결 과

샘플링의 적응증은 모성연령 증가가 전체 1,058예 중 368예 (34.7%)로 가장 높았으며, 염색체 이상의 아이를

분만한 기왕력이 있었던 예가 256예 (24.1%), 선천성 기형아를 분만한 기왕력이 168예 (15.8%), 조산 또는 사산의 과거력이 있는 경우가 54예 (5.1%), 반복 자연유산의 경우가 53예 (5.0%), 선천성 기형아의 가족력이 있는 경우가 39예 (3.7%), 약물남용의 경우가 35예 (3.3%), X 염색체 유전질환 보인자 산모가 12예 (1.3%) 등이었다 (Table 1).

융모막 융모 샘플링 시기는 임신 7-12주 사이에 시행하였고, 융모막 융모 샘플링 성공률은 임신 7-8주 사이에 40예 중 37예 (93.1%)에서, 임신 9-10주가 521예 중 511예 (98.0%) 이었으며, 임신 11-12주가 497예 중 492예 (98.9%)로 가장 높은 성공률을 보였다. 융모막 융모 샘플링은 대부분 9-12주 사이에 시행되어 96.2% (1,018/1,058예) 이었으며 3.8% (40/1,058 case)만이

Table 1. Indications of CVS

Indications	No. of cases	%
Advanced maternal age (≥ 35)	368	34.7
Previous chromosomal anomaly	256	24.1
Previous congenital anomaly	168	15.8
Recurrent spontaneous abortion	53	5.0
Previous neonatal death or stillbirth	54	5.1
Drug abuse	35	3.3
Family history of anomaly	39	3.7
DNA analysis for carrier of X-linked recessive hereditary diseases ^a	12	1.3
Parent genetic disorder	9	0.9
X-ray irradiation or exposure to chemotherapeutic agents	9	0.9
Maternal chromosomal anomaly	6	0.6
Anxiety and others	49	4.6
Total	1,058	100.0

^a Hemophilia A.

Table 2. Gestational age and success rate of CVS

Gestational age (weeks)	No. of cases	No. of successful cases	%
7- 8	40	37	93.1
9-10	521	511	98.0
11-12	497	492	98.9
Total	1,058	1,040	98.0

임신 9주 이전에 시행했다. 적절한 양의 용모막 채취의 성공률은 임신주수에 따라 관계가 있다 (Table 2).

Table 3. Number of aspirations

No. of aspirations	No. of cases	%
1	850	80.3
2	162	15.3
3	38	3.6
4	8	0.8
Total	1,058	100.0

카테터 삽입 횟수는 1회가 850 (80.3%), 2회가 162 (15.3%), 3회가 38 (3.6%)로, 대부분 (95.6%)이 1-2회에서 샘플링에 성공하였고, 4회를 실시한 경우는 8예 (0.8%)이었다. 4회를 실시한 경우는 샘플링 시행초기에 행하였던 것이다 (Table 3). 카테터 삽입 횟수가 줄어든 것은 시술자가 2명으로 고정되었고, 시간이 경과함에 따라서 시술자의 경험의 축적에 의한 것으로 사료된다. Table 4는 염색체 핵형을 분석한 것으로, 샘플링에 성공한 1,040예에서 염색체분석이 가능하였으며, 정상염색체핵형 (정상 polymorphism을 포함)이 1,013예 (97.4%)이었다. 이중 46,XX가 486예이었고, 46,XY가 490예이었으며 정상 polymorphism이 37예였다. 비정상 염색체는 27예로 2.6%를 나타냈으며 이중 Down 증후군이 7예로서 47, XX, +21이 3예, 47, XY, +21이 2예, 46, XY, t(14;21)(p11;q11)이 2예로서 염색체이상군에서 가장 높은 빈도를 나타냈다. Trisomy 21을 제외한 trisomy군에는 47, XX, +13, 47, XY, +18, 47, XX, +7이 각각 1예였고, 46, XY, +9, t(15;22), 46, XX, der(22) mat. Partial 4P trisomy가 각각 1예였다. 전좌 (Translocation)군은 5예로서 Robertsonian translocation에서 4예로 45, XY, t(13;21)(p11;q11), 45, XX, t(14;21)(p11;q11), 45, XX, t(14;21)(q11;q11), 45, XY, t(13;14)(p11;q11) 이 각각 1예였고 이외에 46, XX, t(2;4)(p13;p16)이 1예였다. 성 염색체 이상군에는 45, X, 46, XX/45, X, 46, XX/ 47, XXX 등 각각 1예와 47, XXY가 2예였다. 전위(Inversion)은 2예로서

46, XX, inv(12)(p11;q24), 46, XX, inv (13)(p12;q13) 이 각각 1예였다. 이 외에 46, X, del(Y)(q12) 1예와 46, XY, +mar, 47, XY, t(4;9)(p11;p13) +mar가 각각 1예였다 (Table 4).

Table 4. Cytogenetic results of CVS

Karyotype	Number	%
Normal Karyotype	1,013	97.4
46, XX	486	46.9
46, XY	490	47.0
Normal polymorphism	37	3.5
Abnormal Karyotype	27	2.6
Down Syndrome		
47, XX, +21	3	0.3
47, XY, +21	2	0.2
46, XY, t(14; 21)(p11; q11)	2	0.2
Trisomy		
47, XX, +13	1	0.1
47, XY, +18	1	0.1
47, XX, +7	1	0.1
46, XY, +9,t(15; 22)	1	0.1
46, XX,der(22)mat. partial4p trisomy	1	0.1
Translocation		
45, XY, t(13; 21)(p11; q11)	1	0.1
45, XX, t(14; 21)(p11; q11)	1	0.1
45, XX, t(14; 21)(q11; q11)	1	0.1
45, XY, t(13; 14)(p11; q11)	1	0.1
46, XX, t(2; 4)(p13; p16)	1	0.1
Sex chromosome abnormality		
45, X	1	0.1
46, XX/45, X	1	0.1
46, XX/47, XXX	1	0.1
47, XXY	2	0.2
Inversion		
46, XX, inv(12)(p11; q24)	1	0.1
46, XX, inv(13)(p12; q13)	1	0.1
Deletion		
46, X, del(Y)(q12)	1	0.1
Marker chromosome		
46, XY, +mar	1	0.1
47, XY, t(4; 9)(p11; p13) +mar.	1	0.1
Total	1,040	100.0

용모막 용모 샘플링을 시행한 1,058예 중 18예에서 샘플링에 실패하였고, 성공한 1,040예 중 989명이 정상아를 분만하였고, 비정상 염색체 핵형을 보인 27예 중 24예와 (3예는 follow up이 안 되었음) 정상 염색체 핵형을 동반한 자궁근종 1예에서 치료적 임신중절을 시행하였다. 또한 전체 태아손실률은 2.2% (23/1058) 이었으며 사지기형 등과 같은 선천성 기형은 본 연구에서는 발견되지 않았다 (Table 5).

Table 5. Pregnancy outcomes following CVS

Outcomes	No. of cases	%
Failed CVS	18*	1.8
Therapeutic termination	25	2.3
Fetal loss	23	2.2
Delivery at 34 weeks	989	93.42
Follow up loss	3 [†]	0.28
Total	1,058	100.0

* Chorionic villus <5 mg

[†] Abnormal karyotype cases

결론

임신중기 양수천자가 임신중 진단법중의 가장 보편적인 기법이지만 용모막 용모 샘플링은 임신초기의 빠른 진단법으로 사용이 증가되고 있다.

염색체 분석의 기술은 최초의 Simoni 등¹⁰이 개발한 direct and or overnight method이 도입된 후 급성장되었으며, 이는 용모막 용모 샘플링을 임신 1분기에 유전자 진단에 이용하는데 공헌하였다.¹¹⁻¹³ 용모막 용모 샘플링 성공률을 보면 Szabo 등¹⁴은 84% (82/98 cases)로 보고하였고, Brambati 등³은 1회 채취시 95%, 추가 채취시에는 98%의 성공률을 보고하였다. 또한 다른 보고에서 초음파 유도하 자궁경부를 통한 용모막 용모 샘플링시 90-100%의 성공률을 보고한 바 있다.^{1,2,9,15} Simoni 등¹⁰에 의하면 용모막 용모 샘플링의 가장 적절한 시기는 임신 7-9주로 보고되고 있는데, 7주 이전엔 chorion frondosum의 위치와 sampling 할 위치가 초

음파로 잘 파악이 되지 않고, 10주 이후에는 태반의 위치가 초음파 유도하 자궁경부를 통한 용모막 용모 샘플링시에 안전하지 않다고 하였다. Ward 등¹⁶은 이에 반해 임신 8-10주에 가장 높은 채취 성공률을 보고하였고 임신 9-10주가 가장 이상적인 채취 기간으로 설명하였으며, 임신 9주 이전에는 태아 기관이 형성되는 시기로 태아 손실률이 높을 수 있음을 설명하였다. 중국 group⁵과 Brambati³ 등은 임신 7-12주가, Green 등²은 임신 8-12주가 가장 이상적이라고 하였고, Heim 등¹⁷은 임신 13주에도 비슷한 성공률을 나타냈다고 보고하였다. 또한 복벽을 통한 샘플링 방법은 자궁경부를 통해 샘플링할 때 임상적이나 해부학적 문제점이 있는, 즉 심한 질염, 자궁경부염, 자궁경부협착 등이 있는 경우 효과적인 방법이며 이 두 가지 병행시에 거의 100% 샘플링에 성공할 수 있다고 하였다.^{4,18} 본 연구에서는 용모막 용모 샘플링 성공률이 98%로 나타났으며 임신 9-10주에 98.0%, 임신 11-12주에 98.9%로 11-12주에서 가장 높은 성공률을 보여주었다. 이는 본 검사시행시 100예에서 90%, 510예에서 97.3% 비해 성공률이 증가함을 보여주었다. 이는 연구가들의 21년간 시술의 경험축적과 초음파 발달 때문이라고 생각된다. 용모막 용모 샘플링후에 염색체 분석방법은 직접분석법 (direct and or overnight incutination method)과 용모막 용모 장기배양 (culture) 분석법이 있다. 전자는 모체 세포오염 (maternal cell contamination)이나 배양으로 인한 염색체 이상을 방지 할 수 있고, 5-10 mg의 용모조직으로서도 (5 mg 이하에서는 검사불가함) 양질의 유사분열을 짧은 시간 내에 충분히 관찰할 수 있어 태아의 핵형을 분석하는데 시간이 절약되며, 비용도 상당히 절감되는 등의 장점이 있다.^{7,10,14,19} 또한 결과가 유전질환으로 진단시에 흡입 임신중절을 할 수 있으므로 모체의 정신적, 육체적 부담을 감소시킬 수 있다. 그러므로 용모막 용모 샘플링에 의한 직접 염색체 표본 제작방법은 임신 초기에 태아의 염색체를 진단하는데 충분한 가치가 있는 것으로 보고되어 왔다. 본 연구의 염색체 분석방법은 direct and/or short incubation (overnight) 방법을 변형하여 사용하였으며, 점차 metaphase수가 증가하

고, banding의 질이 향상되어 현재는 만족할 만한 결과를 얻으며, 또한 장기 배양에 의한 염색체 분석방법을 동시에 시행하여 두 방법의 결과가 일치함으로 확인하였다. 이는 시술자의 샘플링의 기술 축적으로 대부분 많은 양의 용모조직을 얻을 수 있고, 또한 세포유전학자들의 직접 및 배양기술의 향상으로 양질의 염색체 핵형분석을 할 수 있게 된 것으로 생각된다. Heim 등은 Simoni 등의 방법을 이용하여 direct and/or short incubation 시킨 후 염색체 표본을 만들어 분석한 결과 양질의 좋은 표본을 얻기가 어려웠고, in situ방법과 장기 배양방법으로 잘 퍼지고 banding의 질이 좋은 많은 수의 metaphase를 관찰하였다고 보고한 바 있으나 분석시일이 2주 이상 걸리는 단점이 있다고 하였다.^{10,17}

용모막 용모 샘플링의 적응증은 모성연령 증가가 Simoni 등¹⁰은 약 64%, Heim 등¹⁷은 약 66.3%, Green 등²은 약 90%로 제일 많은 비중을 차지하였고, 본 연구에서도 34.7%로 가장 많았다. 이외에 태아 핵형조사와 더불어 21예의 유전인자 검사가 있었으며, PCR에 의한 DNA의 증폭이 가능하기 전에는 분자유전학적연구에 많은 양의 조직시료를 필요로 했지만, 현재는 DNA 분석을 위한 시료는 최소양만 필요하기 때문에 이 분야에서 용모막 용모 샘플링이 점점 많이 이용되고 있다. 혈우병 A의 경우에도 BclI, Hind III and XbaI or VNTR St14 (DXS52)와 같은 RFLP marker 등을 이용하여 산전에 태아 진단 및 보인자를 발견할 수 있었다.²⁰⁻²³

염색체 이상은 총 1,040예 중 27예로 2.6%이었으며 모든 예에서 유산시 태아조직의 핵형과 일치하였고, 46,XX,inv(9)(p11,q13)의 핵형을 나타낸 1예는 개인의 원에서 24주에 자연유산되어 태아조직과 비교할 수 없었다. Hogge 등¹은 모성연령 증가의 적응증으로 검사받은 환자의 5.9%가 염색체 이상을 나타내었고, 전체 염색체 이상빈도는 7.6%로 보고하였으며, Green 등²은 용모막 용모 샘플링 시 나타난 염색체 이상빈도는 2.9%이라고 보고하였다.

성비는 본 연구에서는 1.0이었고 Chinese group⁵이 1.2, Simoni 등¹⁰은 0.75, Heim 등¹⁷은 1.5로서 대부분이 1-1.5 범위 내에 있었다.

카테터 삽입회수는 본 연구에서는 1-2회가 95.6%이었고, 2회 시도에서 샘플링이 실패한 경우 1주일 후에 다시 시행하여 총 4회 삽입한 경우가 8예 있었다. Brambati 등¹⁸은 복부 및 자궁경부 샘플링에서 2번째 카테터 삽입에 의한 샘플링의 성공률은 각각 99.8%와 99.2%이라고 하였다.

태아 손실률 (Fetal loss rate)는 본 연구에서 샘플링을 시행한 1,058예 중 23예로 2.2%이었으며, 이는 처음 시행한 510예에서의 2.7%보다 약간 감소됨을 보여주고 있다.⁷ 다른 연구자들이 보고한 카테터 삽입횟수는 1-4회로서, Brambati 등³은 카테터 삽입횟수와 태아손실 사이에 유의한 상관관계가 있다고 하였으며, 처음 100예에 대한 유산율은 6%였으나 그 이후 400예에 대한 유산율은 3%로 감소하였고, 유산율은 적어도 300예 이상 시행한 경우에 낮아지고 안정되는 것으로 보고하였다. Holzgreve와 Miny⁹ 역시 카테터 삽입횟수가 1회인 경우에 유산율은 4.1%, 2회는 6.2%, 3회 이상은 12.7%로 이들간에 유의한 상관관계가 있다고 보고하였으며 처음 100예의 유산율은 6.0%인데 비해 500예에서는 4.3%로 감소하였으며, 카테터 삽입회수와 유산율을 낮추려면 진단전에 약 50예 이상의 연습이 필요하다고 하였다. Brambati¹⁸는 한 시술자에 의해서 시행된 10,000예에서 임신의 28주간 이내 임신동안에 유산율은 2.58%이라고 하였다.

이상과 같이 여러 저자들이 보고한 태아 손실율은 임신초기 자연유산율 5-10%와 별차이가 없는 것으로 나타났다.^{1,2,14,17,24-26}

Rhods 등²⁷은 용모막 용모 샘플링의 태아손실율이 양수검사 때보다 약간 높다고 (0.8% points) 보고하였고, Canadian 공동연구에서 확인한 바 있다.²⁸

본 연구에서도 조기태반박리나 전치태반 등과 같은 중대한 임신 합병증은 관련되지 않았다.²⁹ 용모막 용모 샘플링과 사지기형과의 연구결과를 보면 1991년 Firth 등⁸이 심한 사지기형을 보고하였는데, 특히 임신 56-66일에 용모막 용모샘플링을 한 경우에서 사지기형을 동반한 심한 기형아 출산을 보고하였으며, 그 후 Mastroiacovo 및 Cavalcanti³⁰도 용모막 용모 샘플링

과 사지기형과의 연관성을 보고하였고 시술후 태아 혈류량의 감소 또는 혈전과 적색에 의한 혈관요인으로 인해 사지기형을 초래 할수 있다고 보고하였다.³¹ 그러나 WHO-CVS registry (International Registry of the World Health Organization)에서 보고된 139,000예의 융모막 융모 샘플링의 분석 결과는 이 시술이 teratogenic 효과가 없으며 임신 9주 이후의 융모막 융모 샘플링은 안전하다고 하였다.³² 또한 Kulie (1996) 등이 전 세계의 10년간 임신 9주 이후에 시행한 융모막 융모 샘플링의 연구결과 사지기형은 10,000명 당 6명 (0.006%)으로 보고하여 별차이가 없음을 시사하였다.³³

본 연구에서도 융모막 융모샘플링이 대부분 9주 이후에 시행되었으며 사지기형 또는 다른 기형이 발견되지 않았다.

결론적으로 융모막 융모 샘플링이 임신초기 특히 임신 9주 이후에 경험이 풍부한 기관에서 숙련된 시술자와 세포유전학자 등에 의해 시행될 때 아주 편리하고 정확하며, 안전한 산전유전진단법으로서 중기양수천자를 대처할 수 있으며 그 이용도가 점차 증가할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Hogge WA, Schonberg SA, Golbus MS. Chorionic villus sampling: Experience of the first 1,000 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1249-52.
- Green JE, Dorfmann A, Jones SL, Bender S, Patton L, Schulman JD. Chorionic villus sampling: Experience with an initial 940 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 208-12.
- Brambati B, Oldrini A, Ferrazzi E, Lanzani A. Chorionic villus sampling: An analysis of the obstetric experience of 1,000 cases. *Prenat Diagn* 1987; 7: 157-69.
- Brambati B, Oldrini A, Lanzani A. Transabdominal chorionic villus sampling: A freehand ultrasound-guided technique. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 134-7.
- Tietung Hospital Department of Obstet and Gynecol: Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic villi cells during early pregnancy. *Chinese Med J* 1975; 1: 117-26.
- Horwell DH, Loeffler FE, Coleman DV. Assessment of a transcervical aspiration technique for chorionic villus biopsy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 196-8.
- Yang YH, Kim MS, Park YW, Kim SK, Cho JS, Jeong MS. Chorionic Villus Sampling: Experience of the First 510 Cases in Korea. *Kor J of Obstet & Gynecol* 1993; 36: 906-15.
- Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, Mackenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorionic villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991; 337: 762-3.
- Holzgreve W, Miny P. Chorionic villi sampling with an echogenic catheter: Experiences of the first 500 cases. *J Perinat Med* 1987; 15: 244-50.
- Simoni G, Brambati B, Danesino C, Rossella F, Terzoli GL, Ferrari M, Fraccaro M. Efficient direct chromosome analyses and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 1983; 63: 349-57.
- Smidt-Jensen S, Hahnemann N, Jensen PKA, Therkelsen AJ. Experience with transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester: An alternative to amniocentesis. *Clin Genet* 1984; 26: 272-4.
- Hallak M, Johnson MP, Pryde PG, Isada NB, Zador IE, Evans MI. Chorionic villus sampling: Transabdominal versus transcervical approach in more than 4,000 cases. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 349-52.
- Elias S, Simpson JL, Shulman LP, Emerson D, Tharapel A, Seely L. Transabdominal chorionic villus sampling for first-trimester prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 879-86.
- Szabo J, Herczeg J, Thurzo L, Szemere G. Karyotyping from uncultured human trophoblast in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 807-10.
- Simoni G, Brambati B, Danesino C, Terzoli GL, Romitti L, Rossella F, Fraccaro M. Diagnostic application of first trimester trophoblast sampling in 100 pregnancies. *Hum Genet* 1984; 66: 252-9.
- Ward RHT, Modell B, Petrou M, Karagozlu F, Douratsos E. Method of sampling chorionic villi in first trimester of pregnancy under guidance of real time ultrasound. *Br Med J* 1983; 286: 1542-4.
- Heim S, Kristoffersson U, Mandahl N, Mineur A, Mitelman F, Edvall H, Gustavii B. Chromosome analysis in 100 cases of first trimester trophoblast sampling. *Clin Genet* 1985; 27: 451-7.
- Brambati B, Tului L, Cislighi C, Alberti E. First 10000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. *Prenat. Diagn* 1998; 18: 255-66.
- Brambati B, Simoni G. Diagnosis of fetal trisomy 21 in first trimester. *Lancet* 1983; I: 586.
- Yang YH, Yoo HS, Song KS, Kim DW, Park YW, Kim SK, et al. Hemophilia A: Carrier detection & prenatal diagnosis by a molecular biological methods. *Korean J of Obstetrics & Gynecology* 1994; 37 (12): 2351-61.
- Yang YH, Song KS, Kim IK, Cha DH. Rapid polymerase chain reaction analysis of St14 (DXS52) VNTR: Carrier detection of hemophilia A. *J. Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 399-406.
- Xuefeng W, Yuanfang L, Zhiguang L, Haiyan C, Xiaojie S, Yishi F, Hongli W. Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia A. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 1204-8.
- Chowdhury MR, Tiwari M, Kabra M, Menon PS. Prenatal diagnosis in hemophilia A using factor VIII gene polymorphism—Indian experience. *Ann Hematol* 2003; 82: 427-30.
- Jahoda MGJ, Vosters ROL, Sachs ES, Galjaard H. Safety of chorionic villus sampling. *Lancet* 1985; II: 941-2.
- Gilmore DH, McNay MB. Spontaneous fetal loss rate in early pregnancy. *Lancet* 1985; 11: 107.

26. Simpson JL, The diabetes in early pregnancy prejeci-NICHD: Low fetal loss rate after normal ultrasound at eight weeks gestation; Implication for chorionic villus sampling. *Am J Hum Genet (Suppl)* 1984; 35: 197.
27. Rhoads GG, Jackson LG, Schelessleman SE, Cruz FF, Desnick RJ, Golbus Ms, Simpson JL. The safety and efficacy of a chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *New Eng J Med* 1989; 320: 609-17.
28. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group: Multicenter randomized clinical trial of chorionic villus sampling and amniocentesis. *Lancet* 1989; I: 1-6.
29. Cederholm M, Haglund B & Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 392-9.
30. Matriacovo P, Cavalcanti DP, Limb reduction defects and choriomc villus sampling. *Lancel* 1991; 1: 1091.
31. Shepard TH, Kapur RP, Fantel AG, Limb reduction defects and chorionic villus sampling. *Lancet* 1991; 1: 1092.
32. WHO/EURO Document EUR/ICP/MCH 123(1992). Risk Evaluation of CVS. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
33. Kulie A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, Ginsberg N, Smidt-Jensen S, Zakut H. Chorionic villus sampling safety. Rport of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 174: 804, 1996.

= 국문초록 =

목적: 융모막 융모 샘플링 (CVS)의 실질성과 정확도 및 안전성을 평가하고자 한다.

연구 방법: 임신 7-12주에 본원 외래에 방문한 산모중 산전유전진단을 받고 융모막 융모 샘플링을 시행한 1,058예의 결과를 분석하였다.

1,030예에서 초음파 유도하 자궁경부를 통한 방법 (trans-cervical)로 시행하였으며 28예는 초음파 유도하 복벽을 통한 방법 (trans-abdominal)로 하였다. 염색체 핵형분석은 직접분석법과 배양법 (direct or overnight method와 culture method)을 병행하였으며, Giemsa 염색 및 G-Banding을 사용하였다.

결과: 모성연령 증가가 융모막 융모 샘플링의 가장 흔한 적응증이었으며 (34.7%), 융모막 융모 샘플링의 전체 성공률은 98% (1,040/1,058) 이었으며, 대다수의 경우 95.6% (1,012/1,058)에서 1-2회에서 성공하였으며, 임신 9-12주에서 대부분 98.5% (1,013/1,040)가 시술이 되었다. 염색체 이수성은 2.6% (27예) 이었고, 그중 Down 증후군이 7예이었다. 989예에서 정상아를 분만하였고, 25예 (2.3%)에서 치료적 임신종결을 시행하였다. 전체태아손실률은 2.2% (23/1,058)이었으며, 본 연구에서는 융모막 융모 샘플링과 관련된 선천성 기형은 발견되지 않았다.

결론: 융모막 융모 샘플링은 임신 9주 이후에 숙련된 시술자와 세포유전학자들에 의해서 시행될 때 실질적이며, 정확하고 안전한 방법으로 양수검사를 대체할 수 있는 산전유전진단법이라고 사료된다.

중심단어: 융모막 융모 샘플링, 산전유전자진단, 태아손실, 기형, 위험도
